



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2016

---

## **M. Addison: Klinik und Aktuelles zur Diagnose und Therapie**

Reusch, Claudia E

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-125701>  
Scientific Publication in Electronic Form  
Published Version

Originally published at:  
Reusch, Claudia E (2016). M. Addison: Klinik und Aktuelles zur Diagnose und Therapie. Deutschland:  
[dechra.de/impressum](http://dechra.de/impressum).

# fachpraxis

E-Paper

40. Jahrgang März 2016

Zeitschrift für die Tierarztpraxis



**State-of-the-Art**  
Endokrinologie



# M. Addison: Klinik und Aktuelles zur Diagnose und Therapie<sup>1</sup>

von Claudia Reusch

Die erste Beschreibung der Erkrankung beim Hund liegt gut 60 Jahre zurück (Hadlow im Jahr 1953). Die ersten größeren Fallserien wurden in den 1980er-Jahren publiziert (Rakich und Lorenz, 1984; Willard et al., 1982; Schaer und Chen, 1983). Seit dieser Zeit hat das Wissen zur Ätiopathogenese, Diagnose und Therapie stark zugenommen. Heutzutage haben die meisten Hunde mit einem M. Addison bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Therapie eine gute bis sehr gute Lebensqualität.

## Primäre und sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Mit Abstand am häufigsten kommt die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz vor, unter der mehr als 95% der Hunde leiden (Tabelle 1). Nur diese Form wird auch als M. Addison bezeichnet. Die Ursache ist in den meisten Fällen eine immunvermittelte Zerstörung beider Ne-

bennierenrinden. Der Zelluntergang ist in der Regel langsam progredient. Bei Erkrankungsbeginn ist noch genügend Nebennierenrindengewebe vorhanden, um für die normale Alltagssituation des Hundes eine ausreichende Hormonsekretion zu gewährleisten. Klinische Symptome zeigen sich in diesem Stadium nur bei Stress (z. B. Anstrengung,

Tierarztbesuch, Trauma, Operation, Infektionen), d.h. wenn der Hormonbedarf höher ist als das, was die Nebennierenrinde noch in der Lage ist zu synthetisieren. Irgendwann kommt der Zeitpunkt, an dem die Hormonsynthese auch für stressfreie Zeiten nicht mehr ausreicht. Dann sind die klinischen Zeichen mehr oder weniger ständig vorhanden und

Häufigkeit		Ursache
<b>Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz</b>		Zerstörung der Nebennierenrinde
Endogen (M. Addison)	häufig (> 95% der Hunde mit endogener Nebennierenrindeninsuffizienz)	meist immun-vermittelt; selten Tumore, Entzündungen, Infarkte
latrogen	selten	Überdosierung Mitotane, Vetoryl
<b>Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz</b>		Läsion in Hypophyse oder Hypothalamus
Endogen	selten (< 5% der Hunde mit endogener Nebennierenrindeninsuffizienz)	Tumore, Entzündungen, Traumata in Hypothalamus oder Hypophyse
latrogen	häufig	systemische oder topische Applikation von Glukokortikoiden

Tabelle 1:  
Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz

<sup>1</sup> Beim vorliegenden Artikel handelt es sich um die überarbeitete Version des Artikels: Claudia E. Reusch: Primärer Hypoadrenokortizismus beim Hund (M. Addison). Kleintierpraxis, 60 (9), 480-501, 2015. Insbesondere das Unterkapitel zur Therapie wurde aufgrund der Neueinführung eines DOCP-Präparates erweitert.

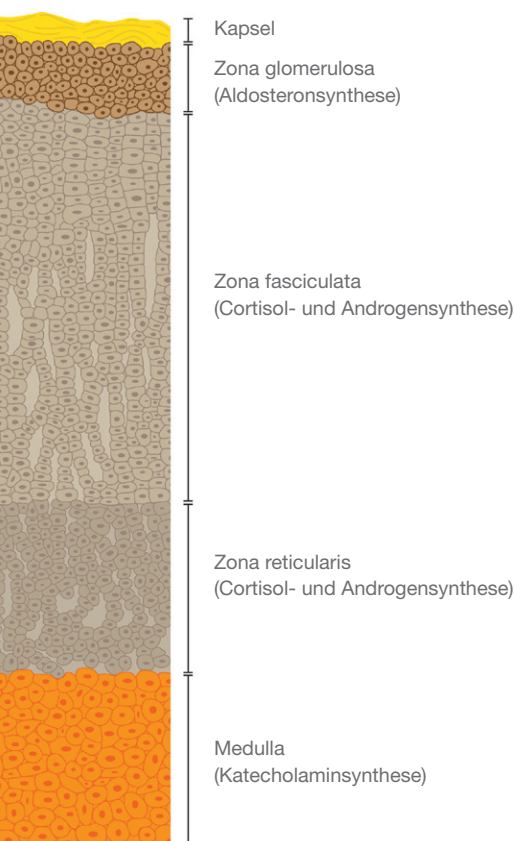


Abb. 1: Zonaler Aufbau der Nebenniere mit Angabe der Syntheseorte der wichtigsten Hormone.

es kann jederzeit zu einer sogenannten Addison-Krise kommen. In den meisten Fällen sind alle drei Zonen der Rinde von der immun-vermittelten Zerstörung betroffen und es fehlen sowohl Glukokortikoide (Cortisol) als auch Mineralokortikoide (Aldosteron). Vereinzelt kann es jedoch vorkommen, dass die Zona glomerulosa ausgespart bleibt oder nur segmental vom Untergang betroffen ist (Kooistra et al., 1995; Adissu et al., 2010; Frank et al., 2013).

Zur Zerstörung der Nebennierenrinde kann es auch durch Tumordinfiltration, infektiös-entzündliche Prozesse und hämorrhagische Infarkte kommen (Labelle und De Cock, 2005; Korth et al., 2008; Kook et al., 2010; Scott-Moncrieff, 2015), dies ist jedoch selten.

Eine iatrogene primäre Nebennierenrindeninsuffizienz kann durch Medikamente wie Mitotane (Lysodren) oder Trilostan (Vetoryl) verursacht werden, die Unterfunktion kann transient oder permanent sein. Da eine solche Therapie ja bekannt ist, bereiten derartige Fälle in der Regel keine diagnostischen Schwierigkeiten.

Die **sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz** entsteht durch einen Mangel an den übergeordneten Hormonen ACTH oder CRH und kommt beim Hund bei weniger als 5% der Fälle vor. Die Ursachen sind Neoplasien, Infektionen/Entzündungen oder Traumata im Hypothalamus- oder Hypophysenbereich. Das Fehlen von ACTH führt zu einer ungenügenden Stimulation der Glukokortikoidsekretion in der Nebennierenrinde, während die Mineralokortikoidsekretion nicht oder kaum betroffen ist.

Im Unterschied zur endogenen sekundären Form ist die iatrogene sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz häufig. Sie entsteht durch die Applikation von Glukokortikoiden, diese führen zur Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HT-HP-NNR-Achse) und unterdrücken somit die körpereigene Cortisolsynthese. Die Mineralokortikoidsynthese ist nicht oder nur unwesentlich betroffen. Generell gilt, dass die Suppression umso ausgeprägter ist, je höher die anti-inflammatorische Potenz des Präparats ist und je länger es gegeben wurde. Bei längerer Gabe kommt es zu einer Atrophie der glukokortikoidproduzierenden Zonen der Nebennierenrinde (Zona fasciculata und reticularis) (Abb. 1).

Besonders ausgeprägt ist die Auswirkung von Depotpräparaten: So supprimiert eine einmalige Gabe von Methylprednisolon-Acetat die Achse bis zu 7 Wochen (Meyer, 1982). Auch topische Präparate (z.B. glukokortikoidhaltige Augen-, Ohrentropfen) können zu einer Suppression der HT-HP-NNR-Achse führen. Problematisch ist, dass bei Hunden, die mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden, mittels ACTH-Stimulationstest nicht zwischen einer endogenen und einer iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz unterschieden werden kann. In beiden Fällen steigt die Cortisolsekretion nach Applikation von ACTH nicht oder nur geringfügig an. Die Zeitdauer, die nach Absetzen der Glukokortikoide gewartet werden muss, bis sich die HT-HP-NNR-Achse erholt und der ACTH-Stimulationstest wieder ein aussagekräftiges Resultat liefert, ist sehr unterschiedlich und kann von ein paar Tagen bis mehrere Monate reichen.

### Signalement

Ein M. Addison kann in jedem Alter auftreten, am häufigsten ist die Erkrankung bei jungen bis mittelalten Tieren (zwischen 3 und 6 Jahren). In einzelnen Fällen sind die Hunde bei Erkrankungsbeginn erst wenige Wochen oder Monate alt. Hündinnen sind häufiger betroffen als Rüden (ca. 70 zu 30%). Es können Hunde jeder Rasse erkranken, einige Rassen haben jedoch eine erhöhte Disposition. Beim Großpudel, Portugiesischem Wasserhund und Nova Scotia Duck Tolling Retriever wird die Erkrankung autosomal rezessiv vererbt, auch beim Bearded Collie ist die Erkrankung erblich, der genaue Erbgang ist noch nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko, an einem M. Addison zu erkranken, wird auch für Deutsche Doggen, Rottweiler, West Highland White Terrier, Soft Coated Wheaten Terrier, Cairn Terrier, Cocker Spaniel, Leonberger, Springer Spaniel, Bernhardiner, Airedale Terrier und Basset Hound vermutet (Smallwood and Barsanti, 1995; Oberbauer et al., 2002; Famula et al., 2003; Oberbauer et al., 2006; Hughes et al., 2007; Hughes et al., 2010; Scott-Moncrieff, 2015; Hanson et al., 2016).

### Klinisches Bild

Die klinischen Symptome sind unspezifisch und ähneln den Symptomen bei Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen. Anfangs sind die Symptome mild oder treten nur im Zusammenhang mit Stress auf. Manche Besitzer berichten im Nachhinein, dass der Hund vor dem Auftreten der schweren Symptomatik schon längere Zeit nicht ganz in Ordnung war oder ein wechselhaftes Befinden zeigte. Es gibt jedoch auch Fälle, bei denen es keine Vorgeschichte gibt und der Hund plötzlich sehr schwer erkrankt. Manche Besitzer berichten von einer vorübergehenden Besserung nach einer Infusionstherapie oder der Gabe von Glukokortikoiden. In einem solchen Fall muss immer an die Möglichkeit eines M. Addison gedacht werden, insbesondere, wenn dies wiederholt vorkommt. Am häufigsten sind Apathie, Anorexie, Schwäche, herabgesetzte Leistungsfähigkeit, Gewichtsverlust und gastrointestinale



Symptome wie Vomitus, akute oder chronische Diarrhoe (in seltenen Fällen Hämatemesis, Meläna, Hämatochezie); auch Zittern, Polyurie, Polydipsie und schmerzhaftes Abdomen kommen vor. Eine Addison-Krise äußert sich durch ausgeprägte Schwäche, Dehydratation, Zusammenbrechen; plötzliche Todesfälle sind möglich (Reusch, 2000, 2012, 2015). Seltene Symptome sind Regurgitieren aufgrund eines Megaösophagus, Krampfanfälle aufgrund von Hypoglykämie und episodisch auftretende schmerzhaftes Muskelkrämpfe (Bartges und Nielson, 1992; Whitley, 1995; Syme and Scott-Moncrieff, 1998; Saito et al., 2002).

Bei der klinischen Untersuchung kann es Hinweise auf einen hypovolämischen Schock wie Dehydratation, schwacher Puls und verlängerte kapilläre Wiederfüllungszeit geben. Eine Bradykardie kommt nur bei etwa einem Viertel der Patienten vor, eine Bradykardie oder eine (tief-)normale Herzfrequenz bei einem Patienten mit Hinweis auf hypovolämischen Schock sollte jedoch immer an die Möglichkeit eines M. Addison denken lassen. Die Schleimhäute können aufgrund der Hypovolämie oder einer Anämie blass sein. Viele Hunde mit M. Addison haben eine Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 100 mm HG.

#### Labordiagnostik (Hämatologie, Chemogramm, Urinanalyse)

Bei einem Hund mit den o.a. Symptomen empfiehlt sich in jedem Fall eine Blutuntersuchung. Die klassischen Laborveränderungen bei Hunden mit M. Addison sind Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Azotämie, nicht-regenerative Anämie und Lymphozytose. In solchen Fällen wird man schnell einmal an die Möglichkeit eines M. Addison denken und Schritte zur Diagnosesicherung einleiten. Die Veränderungen sind jedoch nicht in jedem Fall vorhanden und dann besteht die Gefahr, dass die Erkrankung übersehen wird. Eine Reihe anderer Erkrankungen gehen mit ähnlichen labordiagnostischen Veränderungen einher und können daher mit einem M. Addison verwechselt werden, wie z. B. Nephropathie, Hepatopathie, Eiweißverlust-Enteropathie und Insuli-

nom (Scott-Moncrieff, 2015; Reusch, 2015). Wird die Diagnose M. Addison verpasst und keine spezifische Therapie eingeleitet, kann der Patient sterben. Es ist sehr wichtig, dass bis zum Ausschluss eines M. Addison keine Glukokortikoide gegeben werden.

Etwa 30-40% der Hunde mit M. Addison haben eine nicht-regenerative, normochrome, normozytäre Anämie, die Hämatokritwerte liegen meist zwischen 20 und 35%. Tiefere Hämatokritwerte können bei schweren gastrointestinalen Blutungen gesehen werden. Manchmal wird eine Anämie erst dann erkannt, wenn der Patient mittels Infusionen rehydriert wurde. Stark dehydrierte Tiere können vor Beginn einer Infusionstherapie sogar eine relative Polyzythämie aufweisen.

Der häufigste Befund im Leukogramm ist das Fehlen eines Stressleukogramms. Etwa 30% der Hunde mit M. Addison haben eine Lymphozytose und 15% eine Eosinophilie. Kürzlich wurde gezeigt, dass ein Neutrophilen-Lymphozyten-Quotient < 2.3 in Kombination mit einem Natrium-Kalium-Quotienten < 22 einen guten Hinweis auf das Vorliegen eines M. Addison gibt. Ein Fehlen dieser Veränderungen schließt jedoch einen M. Addison nicht aus (Zeugswetter und Schwendenwein, 2014).

Hyponatriämie und Hyperkaliämie sind die typischen Elektrolytveränderungen beim M. Addison. Sie werden vor allem durch den Aldosteronmangel verursacht, zur Entstehung einer Hyponatriämie trägt auch der Glukokortikoidmangel bei. 80 – 90% der Hunde mit

1. Hypoadrenokortizismus
2. Erkrankung des Gastrointestinaltrakts
a. Parasitäre Infektion (z.B. Trichuris vulpis)
b. Salmonellose
c. Virale Enteritis (z.B. Parvovirose)
d. Magendrehung
e. Duodenale Perforation
f. Malabsorption
3. Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege
a. Akuter Nierenschaden
b. Oligurisches oder anurisches chronisches Nierenversagen
c. Urethraobstruktion
d. Urin-Leckage in die Bauchhöhle
4. Lebererkrankung
a. Zirrhose
b. Neoplasie
5. Pleuraerguss
a. Chylus
b. Wiederholtes Absaugen von Ergüssen
6. Schwere metabolische oder respiratorische Azidose
a. Diabetische Ketoazidose
b. Pankreatitis
7. Kongestives Herzversagen (vor allem Hyponatriämie)
8. Schwere Gewebeerstörung
a. Quetschverletzung
b. Ausgedehnte Infektion
c. Hämolyse
9. Primäre Polydipsie (Hyponatriämie)
10. Ausgeprägte Hyperglykämie (Hyponatriämie)
11. Artefakt
a. Hyperkaliämie
längeres Herumstehen einer Blutprobe, Hämolyse (besonders beim Akita Inu), ausgeprägte Leukozytose, ausgeprägte Thrombozytose
b. Hyponatriämie
Lipämie

Tabelle 2: Differentialdiagnosen für Hyperkaliämie und/oder Hyponatriämie beim Hund (Scott-Moncrieff, 2015; Reusch, 2015)

M. Addison weisen eine oder beide dieser typischen Elektrolytveränderungen auf. Die Abweichungen können geringgradig sein, so dass sie leicht übersehen werden. Je schwerer die Elektrolytveränderungen sind, desto schlechter ist in der Regel der klinische Zustand des Hundes. Es ist wichtig zu beachten, dass eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie auch zahlreiche andere Ursachen haben können, wie Erkrankungen der Harnwege, schwere gastrointestinale Erkrankungen und Körperhöhlenergüsse (Tabelle 2). Dies wird auch als Pseudohypoadrenokortizismus bezeichnet (Di-Bartola et al., 1985; Graves et al., 1994; Ruckstuhl et al., 2002). Eine Hyponatriämie und eine Hyperkaliämie sind also nicht spezifisch für einen M. Addison. Dies gilt auch für das Natrium:Kalium-Verhältnis (Na:K-Verhältnis): Hunde mit M. Addison, die die typischen Elektrolytveränderungen aufweisen, haben auch ein tiefes Na:Ka-Verhältnis ( $< 27:1$ ), jedoch trifft dies auch für Hunde mit Elektrolytveränderungen aufgrund der anderen Erkrankungen zu. In verschiedenen Studien hatten nur 17-28% der Hunde mit einem tiefen Na:K-Verhältnis einen M. Addison (Roth und Tyler, 1999; Stengel et al., 2007; Nielsen et al., 2008; Reusch, 2015.) Hat der Patient neben einem tiefen Na:K-Verhältnis auch einen tiefen Neutrophilen-Lymphozyten-Quotienten, ist dies ein guter Hinweis auf einen M. Addison (siehe oben). Die Diagnose muss jedoch auch in diesem Fall durch Hormonuntersuchungen abgesichert werden.

Etwa zwischen 50 und 70% der Hunde mit M. Addison haben eine Azotämie. Es handelt sich praktisch immer um eine prärenale Azotämie, die durch eine verminderte renale Perfusion aufgrund von Hypovolämie und Hypotension verursacht wird. Eine Erhöhung des Harnstoffs wird häufiger gesehen als eine Erhöhung des Kreatinins. Dies hängt wahrscheinlich zum einen mit einer erhöhten Rückresorption des Harnstoffs bei einer verminderten Flussrate des Urins aufgrund der renalen Minderdurchblutung und zum anderen mit gastrointestinalen Blutungen zusammen. In den meisten Fällen sind Harnstoff und Kreatinin bis auf etwa das 3-fache des oberen Referenzbereichs erhöht; d.h. extrem erhöhte Harnstoff-

Labordiagnostische Veränderung	Prozentualer Anteil der betroffenen Hunde
<b>Hämatologie</b>	
Anämie	42
Fehlen eines Stressleukogramms	90
Lymphozytose	30
Eosinophilie	15
<b>Chemogramm</b>	
Hyponatriämie	85
Hyperkaliämie	72
Hyponatriämie und Hyperkaliämie	63
erhöhter Harnstoff	60
erhöhtes Kreatinin	47
Hyperphosphatämie	58
Hypocholesterinämie	38
Hypoalbuminämie	34
Hyperkalzämie	31
Hypoglykämie	21
erhöhte ALT	19
erhöhte ALP	17
<b>Urinanalyse</b>	
Spezifisches Gewicht des Urins $< 1.030$ bei gleichzeitiger Azotämie	71

Tabelle 3: Labordiagnostische Veränderungen bei Hunden mit M. Addison.

Die Daten stammen von 149 Hunden mit Hypoadrenokortizismus, die in den letzten Jahren an der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich vorgestellt wurden (Stand Januar 2016).

und Kreatininwerte haben meistens eine andere Ursache. Die Serum-Phosphatkonzentration korreliert mit dem Ausmaß der Azotämie, d.h. je ausgeprägter die Azotämie, desto höher ist auch die Phosphatkonzentration.

Üblicherweise wird das spezifische Gewicht des Urins zur Unterscheidung zwischen einer renalen und einer prärenalen Azotämie herangezogen. Im letzteren Fall ist das spezifische Gewicht typischerweise  $> 1.030$ , während es bei einer renalen Azotämie darunter liegt. Bei Patienten mit M. Addison ist dies jedoch anders. Obwohl es sich um eine prärenale Azotämie handelt, liegt das spezifische Gewicht bei etwa 70% der Hunde mit M. Addison und Azotämie  $< 1.030$ . Die eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Niere lässt sich mit dem Verlust von Natrium über die Niere erklären, dieser geht mit einem reduzierten Konzentrationsgradienten im Nierenmark und reduzierter Rückresorptionskapazität für Wasser einher. Die Konstellation Azotämie und spezifisches Gewicht des Urins  $< 1.030$  birgt die große Gefahr, dass ein M. Addison

mit einer primären Nierenerkrankung verwechselt wird. Daher sollte bei einem Hund mit Azotämie unabhängig vom spezifischen Gewicht immer an die Möglichkeit eines Hypoadrenokortizismus gedacht werden.

Etwa 40 und 50% der Hunde mit M. Addison zeigen eine Hypoalbuminämie, deren Schweregrad zwischen gering bis hochgradig variieren kann. In manchen Fällen ist die Hypoalbuminämie die auffälligste labordiagnostische Veränderung, und die Natrium-, Kalium-, Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen sind entweder normal oder nur geringgradig verändert. Die Ursache ist unklar, möglich sind gastrointestinaler Blutverlust aufgrund von Ulzera, erhöhte vaskuläre Permeabilität, verminderte Absorption von Aminosäuren und verminderte Albuminsynthese (Langlais-Burgess et al., 1995).

Weitere labordiagnostische Veränderungen sind Hyperkalzämie (das ionisierte Kalzium kann in diesen Fällen erhöht, normal oder erniedrigt sein),

Hypoglykämie (in seltenen Fällen so ausgeprägt, dass Krampfanfälle auftreten), Hypcholesterinämie, leicht bis moderat erhöhte Leberenzyme und eine leichtgradige metabolische Azidose (s. Tabelle 3).

#### **Patienten mit normaler Natrium- und Kaliumkonzentration (sogenannter atypischer Hypoadrenokortizismus)**

Der Begriff atypischer Hypoadrenokortizismus wurde erstmals 1981 von Rogers et al. verwendet. Er bezeichnet einen Hypoadrenokortizismus, bei dem die typischen Elektrolytveränderungen Hyponatriämie und Hyperkaliämie fehlen. Betroffen sind etwa 10% der Hunde mit einem Hypoadrenokortizismus, in Überweisungszentren kann dieser Prozentsatz auch deutlich höher liegen. Es gibt folgende Gründe für einen atypischen Hypoadrenokortizismus:

1. Die immun-vermittelte Zerstörung betrifft nur die Zona fasciculata und reticularis (Cortisolsynthese), während die Zona glomerulosa (Aldostéronsynthese) intakt oder nur partiell zerstört ist. Es ist möglich, dass der Zerstörungsprozess im Laufe der Zeit auch die Zona glomerulosa umfasst und sich die entsprechenden Elektrolytveränderungen einstellen. Solche Fälle wurden vereinzelt beschrieben (Kooistra et al., 1995; Lifton et al., 1996; Thompson et al., 2007; Adissu et al., 2010; Frank et al., 2013; Baumstark et al., 2014).
2. Es sind zwar alle drei Zonen der Nebennierenrinde zerstört, es gibt jedoch intrarenale Mechanismen, die es dem Organismus ermöglichen, eine normale Natrium- und Kaliumkonzentration aufrecht zu erhalten, obwohl kein oder kaum Aldosteron vorhanden ist. Wahrscheinlich können diese Patienten ihre Elektrolytkonzentrationen solange normal halten, wie das Extrazellulärvolumen und die tubuläre Flussrate normal sind. Elektrolytveränderungen entwickeln sich dann, wenn ein Volumenmangel auftritt (Di Bartola und Autran de Morais, 2012; Müller et al., 2007; Baumstark et al., 2014).

3. Der Patient leidet nicht unter der primären, sondern unter der sekundären Form eines Hypoadrenokortizismus. Die sekundäre Form ist jedoch sehr selten und die meisten bisher beschriebenen Patienten mit einem atypischen Hypoadrenokortizismus hatten eine erhöhte Konzentration von endogenem ACTH. Ein hohes endogenes ACTH bei einem Patienten mit Hypoadrenokortizismus ist beweisend für die primäre Form, bei der sekundären Form ist das endogene ACTH tief.

Unabhängig davon, ob ein atypischer Hypoadrenokortizismus aufgrund der unter 1. oder 2. genannten Gründe entsteht, können sich im Laufe der Zeit die typischen Elektrolytveränderungen entwickeln. Dies bedeutet, dass solche Patienten engmaschig kontrolliert werden müssen.

Interessanterweise sind Hunde mit einem atypischen Hypoadrenokortizismus bei Erstvorstellung älter als solche mit einem typischen Hypoadrenokortizismus und haben eine längere Erkrankungsdauer. Sie haben zudem häufiger eine Anämie und eine Hypcholesterinämie und ihre Albuminkonzentration ist signifikant tiefer. Eine Erklärung für die Unterschiede ist möglicherweise, dass es bei diesen Tieren länger dauert, bis die Erkrankung diagnostiziert wird. Hunde mit einem typischen Hypoadrenokortizismus werden häufiger im Schock eingeliefert und haben häufiger eine Azotämie, Hyperkalzämie und Azidose (Thompson et al., 2007).

#### **Elektrokardiogramm**

Kaliumionen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Aktionspotentiale und der Reizweiterleitung. Bei einer Hyperkaliämie können schwere Herz-

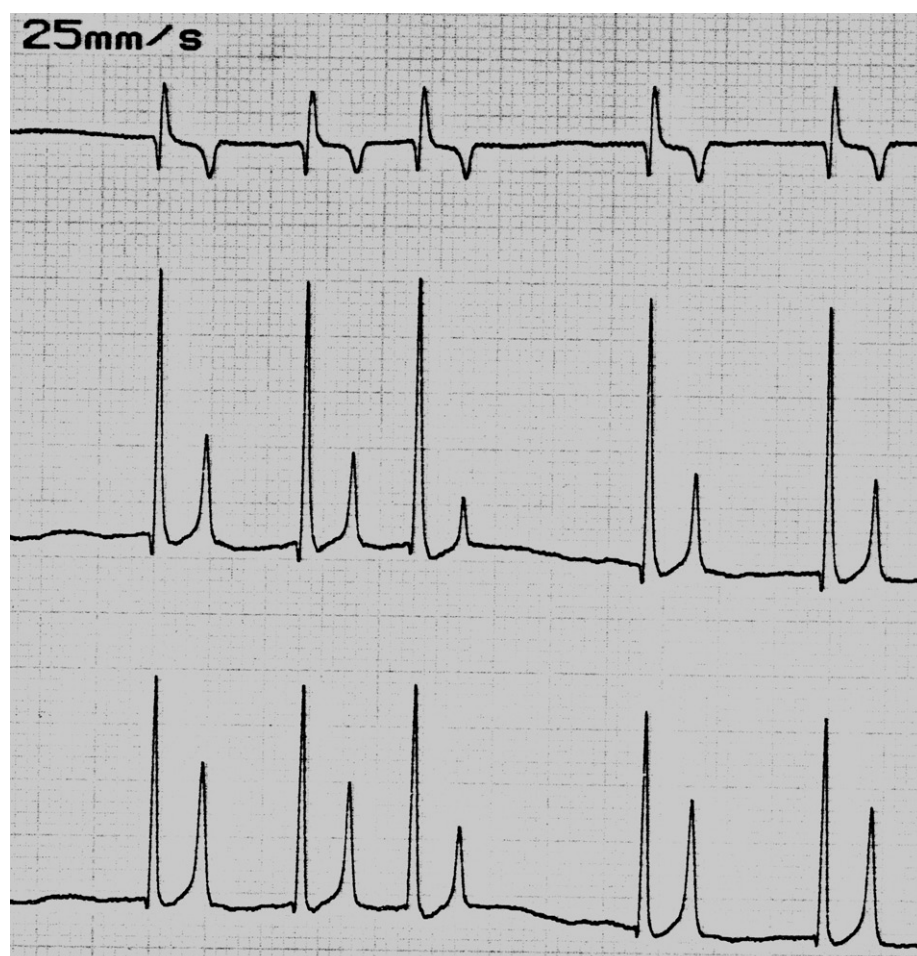


Abb. 2: Elektrokardiogramm eines Hundes mit Hypoadrenokortizismus. Zum Zeitpunkt der EKG-Anfertigung lag die Serum-Kaliumkonzentration bei 9.0 mmol/l (Referenzbereich 4.3-5.3 mmol/l). Die Herzfrequenz beträgt etwa 100/min. Auffällig sind die fehlenden P-Zacken und die hohen spitzen T-Zacken. Das Bild wurde freundlicherweise von Prof. Dr. T. Glaus, Abteilung für Kardiologie, Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich zur Verfügung gestellt. Bereits publiziert in: Claudia E. Reusch: Primärer Hypoadrenokortizismus beim Hund (M. Addison), Kleintierpraxis, 60 (9), 480-501, 2015, mit Genehmigung des Verlags.



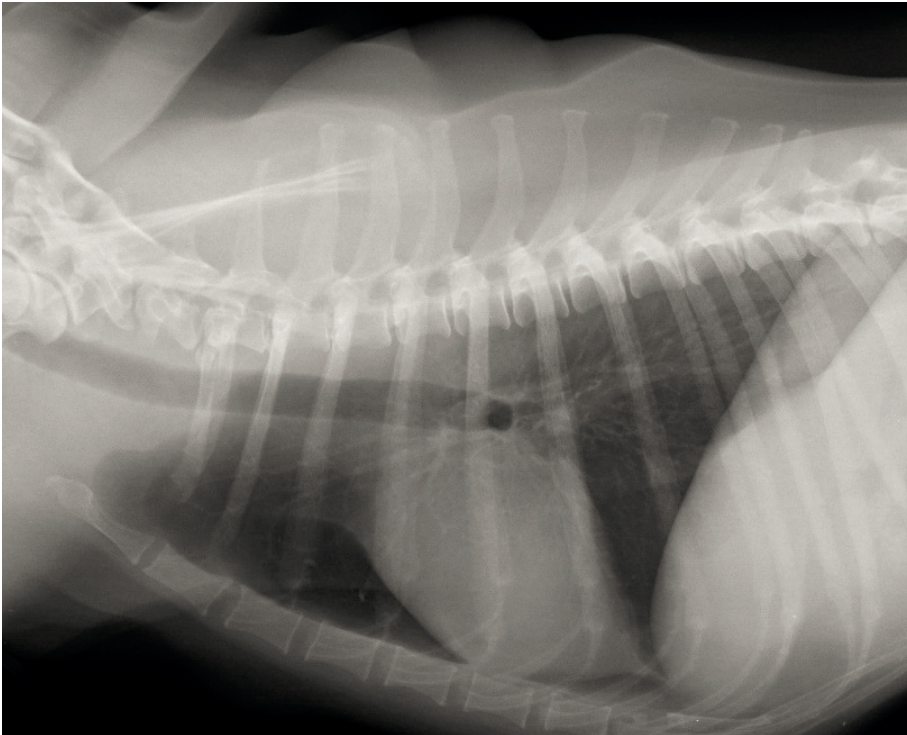


Abb. 3: Röntgenbild des Thorax bei einem Mischlingshund (9 Jahre, männlich-kastriert) mit Hypoadrenokortizismus. Auffällig sind die schmale Herzsilhouette und die schmalen Lungengefäße. Das Bild wurde freundlicherweise von Dr. Matthias Dennler und Prof. Patrick Kircher, Klinik für Bildgebende Diagnostik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich zur Verfügung gestellt. Bereits publiziert in: Claudia E. Reusch: Primärer Hypoadrenokortizismus beim Hund (M. Addison), Kleintierpraxis, 60 (9), 480-501, 2015, mit Genehmigung des Verlags.

rhythmusstörungen auftreten, die bis zum Herzstillstand führen können. Die frühesten EKG-Veränderungen (Kaliumkonzentration etwa 5.5-6.5 mmol/l) sind eine hohe spitze T-Zacke, bei einem weiteren Anstieg der Kaliumkonzentration kommt es zu einer Verlängerung des PQ-Intervalls, Abnahme der Amplitude der R-Zacke, verlängerte Dauer des QRS-Komplexes, Verlängerung der P-Dauer, Abflachung und Verschwinden der P-Zacke. Bei Kaliumkonzentrationen ab etwa 10 mmol/l zeigt das EKG eine Art „Sinuswelle“, da der QRS-Komplex mit der T-Zacke verschmilzt, es kommt zum Kammerflimmern und schließlich zum Herzstillstand. Derart hohe Kaliumkonzentrationen sind jedoch selten (Reusch, 2000) (Abb. 2).

Da Faktoren wie weitere Elektrolytveränderungen, Azidose und verminderte Gewebeperfusion ebenfalls einen Einfluss haben, korrelieren die EKG-Veränderungen nicht immer mit der Höhe der Serum-Kaliumkonzentration.

### Bildgebende Diagnostik

Bei der Röntgenuntersuchung können eine schmale Herzsilhouette (Mikrokardie), schmale Vena cava caudalis, schmale Lungengefäße und möglicherweise eine kleine Leber gefunden werden (Abb. 3). Die Veränderungen werden durch die Hypovolämie verursacht und sind daher nicht spezifisch für einen Hypoadrenokortizismus. In sehr seltenen Fällen zeigt sich ein Megaöso-phagus.

Die Ursache eines M. Addison ist in den meisten Fällen eine immun-vermittelte Zerstörung der Nebennierenrinde, am Ende des Prozesses ist die Rinde vollständig atrophiert. Diese Zerstörung/Atrophie führt zu einer Verkleinerung der Nebenniere, die sich ultrasonographisch darstellen lässt. Die Verkleinerung betrifft sowohl die Länge als auch die Dicke, die Reduktion der Dicke ist am deutlichsten nachweisbar (Abb. 4). Eine Breite der linken Nebenniere < 2.8 mm und der rechten Nebenniere < 3.0 mm hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines

Hypoadrenokortizismus (Wenger et al., 2010). Die Darstellung derart kleiner Nebennieren setzt einiges an Übung und eine gute technische Ausstattung voraus. Es ist zu beachten, dass die Nebennieren zu Beginn der Erkrankung eine normale Größe aufweisen können. Nicht vergessen werden darf, dass eine längere Glukokortikoidtherapie ebenfalls zu einer Atrophie der Nebennierenrinde führt, und von einer Atrophie aufgrund einer immun-vermittelten Zerstörung ultrasonographisch nicht unterschieden werden kann. In sehr seltenen Fällen kann ein Hypoadrenokortizismus durch Neoplasien (primär oder metastatisch), infektiös-entzündliche oder hämorrhagische Prozesse verursacht sein, in den meisten dieser Fälle sind die Nebennieren vergrößert. Die Durchführung einer ultrasonographischen Untersuchung ist daher bei Hunden mit Verdacht auf Hypoadrenokortizismus grundsätzlich sinnvoll. Die Diagnose muss jedoch in jedem Fall durch Hormonuntersuchungen abgesichert werden.

### Diagnose

#### Basale Cortisolkonzentration

Für die Diagnosestellung eines M. Addison ist die basale Cortisolkonzentration ungeeignet, sie kann jedoch zum Ausschluss der Erkrankung verwendet werden. Liegt die basale Cortisolkonzentration > 2.0 µg/dl (> 55 nmol/l), so hat der Hund mit größter Wahrscheinlichkeit keinen Hypoadrenokortizismus. Liegt sie ≤ 2.0 µg/dl (≤ 55 nmol/l), ist eine Unterscheidung zwischen einem Hypoadrenokortizismus und einer anderen Erkrankung nicht möglich und es muss ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden (Lennon et al., 2007; Bovens et al., 2014; Boretti et al., 2015) (Abb. 5). Es ist sehr wichtig, dass der Patient zwischen der Abnahme der Blutprobe für die basale Cortisolkonzentration und der späteren Durchführung eines ACTH-Stimulationstests keine Glukokortikoide erhält, da diese das Testresultat verfälschen würden. Die Messung der basalen Cortisolkonzentration eignet sich daher nur für Patienten mit chronischen, milden bis moderaten Symptomen. In akuten oder schweren Fällen sollte sofort ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden.



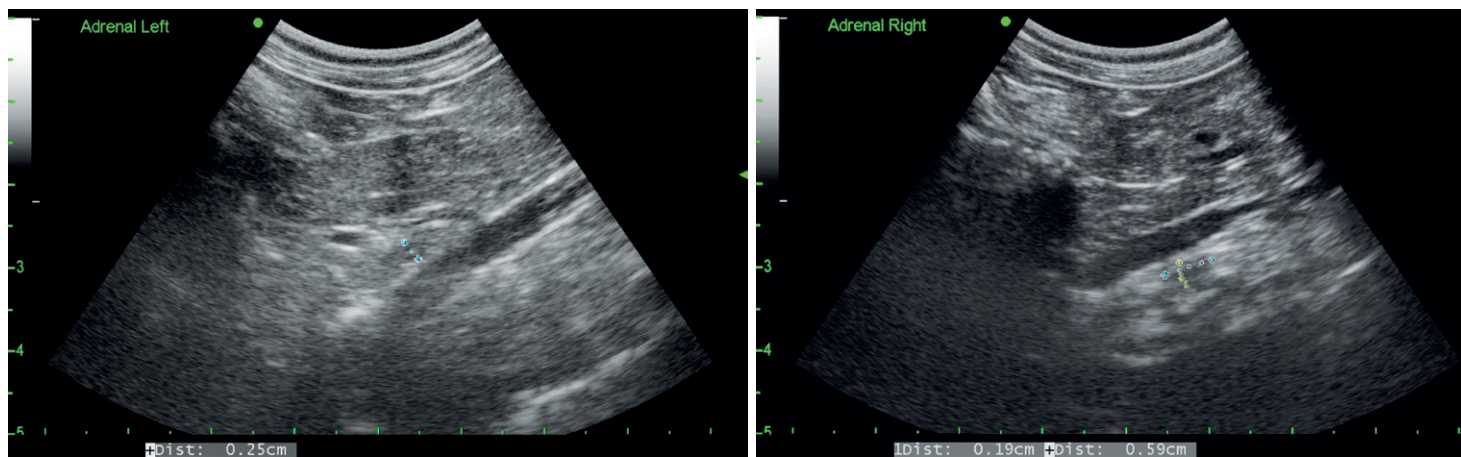


Abb. 4: Ultrasonographische Darstellung der Nebennieren eines Hundes (Malteser, weiblich-kastriert, 9 Jahre) mit M. Addison. Beide Nebennieren sind sehr schmal (links 0.25 cm, rechts 0.19 cm).

Die Bilder wurden freundlicherweise von Dr. Matthias Dennler und Prof. Patrick Kircher, Klinik für Bildgebende Diagnostik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich zur Verfügung gestellt.

### ACTH-Stimulationstest

Der ACTH-Stimulationstest gilt als Goldstandard-Test für den Nachweis eines M. Addison. Bei Tieren mit schlechtem Allgemeinbefinden und Verdacht auf Hypoadrenokortizismus, sollte sofort mit einer Infusionstherapie begonnen und gleichzeitig ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden. Anschließend kann der Patient - bei hohem Verdacht auf einen Hypoadrenokortizismus - Glukokortikoide erhalten. Wird diese Reihenfolge nicht beachtet, d.h. es wird vor dem ACTH-Stimulationstest mit der Glukokortikoidgabe begonnen, kommt es zu einer Suppression der HT-HP-NNR-Achse und damit zu einem verminderten Anstieg von Cortisol nach der Applikation von ACTH. Dies verunmöglicht die Diagnosestellung, bzw. die Glukokortikoide müssen längere Zeit (oft Wochen) abgesetzt werden, bevor der ACTH-Stimulationstest ein aussagekräftiges Resultat liefert. Bei einer nur einmaligen Gabe von Prednisolon, Methylprednisolon (nicht zu verwechseln mit Methylprednisolon-Acetat!), Cortison oder Hydrocortison ist zwar die Achsensuppression in der Regel nicht sehr ausgeprägt, jedoch kommt es zur Kreuzreaktion im Messsystem, so dass die Cortisolwerte nicht auswertbar sind. Nur Dexamethason führt nicht zu einer Kreuzreaktion, daher kann es im Notfall einmalig appliziert werden. Aufgrund der kurzen Dauer des ACTH-Stimulationstests ist dies jedoch praktisch nie erforderlich. In unserer Klinik haben wir

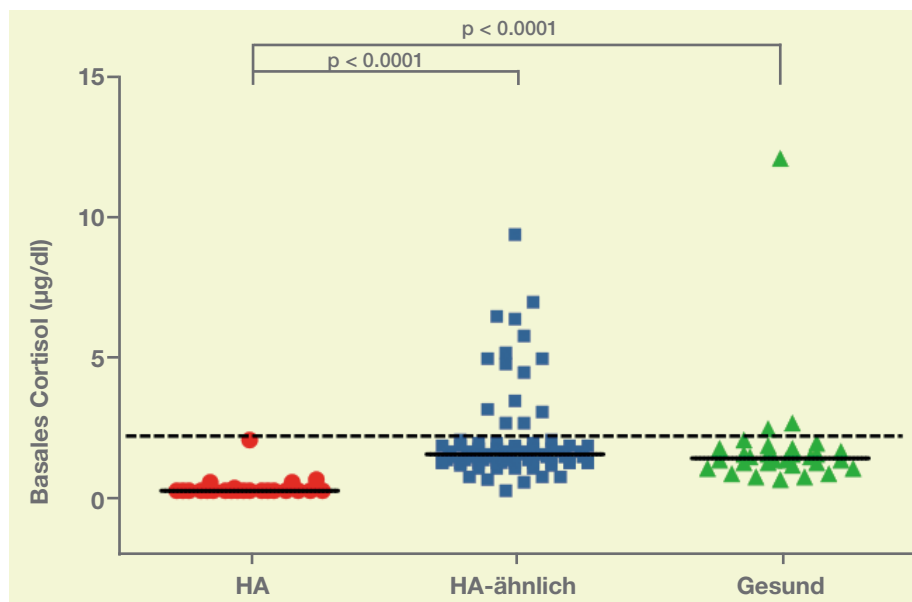


Abb. 5: Basale Cortisolkonzentration bei 23 Hunden mit Hypoadrenokortizismus (HA), 79 Hunden mit Erkrankungen, die klinisch und labordiagnostisch ähnlich sind wie ein Hypoadrenokortizismus (HA-ähnlich) und 30 gesunden Hunden (Gesund). In dieser Studie hatte ein Hund mit HA eine basale Cortisolkonzentration von 2.0 µg/dl (55 nmol/l), bei allen anderen Hunden mit HA lag sie deutlich tiefer. Die gestrichelte Linie verläuft bei 2 µg/dl (55 nmol/l). Cortisolkonzentrationen > 2.0 µg/dl schliessen das Vorliegen eines Hypoadrenokortizismus mit grösster Wahrscheinlichkeit aus. Die horizontale Linie innerhalb der Symbole repräsentiert den Medianwert.

Modifiziert nach Boretti et al., 2015.

die Regel, dass bei Verdacht auf Hypoadrenokortizismus vor Gabe jeglicher Glukokortikoide zuerst ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden muss.

Für die Durchführung des ACTH-Stimulationstests empfiehlt sich folgendes Schema: Zunächst werden je eine Blutprobe für die basale Cortisolkonzentration und für die eventuelle Bestimmung des endogenen ACTH

entnommen, anschließend werden 5 µg/kg synthetisches ACTH (Synacthen) intravenös oder intramuskulär appliziert. Die Abnahme der Blutprobe für den stimulierten Cortisolwert erfolgt nach 1 Stunde. Die Cortisolmessung kann aus Serum oder Plasma erfolgen, die Aufbewahrung der Probe ist bei Kühlschranktemperaturen bis zu 24 Stunden möglich, bei längerer Aufbewahrung sollte die Probe bei -20°C eingefroren

werden. Erreicht die Blutprobe das Labor innerhalb von wenigen Stunden, ist keine spezielle Kühlung notwendig (Behrend et al., 2013). Präanalytische Bedingungen für die Messung des endogenen ACTH s.u.

Bei einem Hypoadrenokortizismus liegt die basale Cortisolkonzentration  $\leq 2 \mu\text{g/dl}$  ( $\leq 55 \text{ nmol/l}$ ), meist ist sie sogar unterhalb der unteren Messgrenze des Assays. Nach ACTH-Gabe kommt es zu keinem oder nur zu einem sehr geringen Anstieg und die Cortisolkonzentration post ACTH liegt ebenfalls  $\leq 2 \mu\text{g/dl}$ . Wenn eine vorherige Glukokortikoidgabe sicher ausgeschlossen ist, beweist ein solches Testergebnis das Vorliegen

Werte aufweisen (Abb. 6). Im Zweifelsfall sollte der ACTH-Stimulationstest nach einigen Wochen wiederholt werden, um eine progrediente Nebenniereninsuffizienz auszuschließen.

## Endogenes ACTH

Die Messung des endogenen ACTH dient zur Unterscheidung zwischen einem primären und einem sekundären Hypoadrenokortizismus. Bei einem primären Hypoadrenokortizismus (M. Addison) ist die Konzentration des endogenen ACTH hoch bis sehr hoch, beim sekundären Hypoadrenokortizismus ist das endogene ACTH tief bis tief-normal. Bei einem Patienten mit Hypoadrenokortizismus, der die typischen Elektrolytveränderungen aufweist, erübrigt sich die Messung des endogenen ACTH; hier handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um die primäre Form. Fehlen die typischen Elektrolytveränderungen, kann es sich um die primäre (atypische) oder sekundäre Form handeln. In diesem Fall ist die Messung des endogenen ACTH zur Unterscheidung indiziert. Es empfiehlt sich, zu Beginn des ACTH-Stimulationstests eine Blutprobe zur möglichen späteren Bestimmung des endogenen ACTH abzunehmen (siehe oben). Bestätigt sich die Diagnose Hypoadrenokortizismus, kann man entscheiden, ob die Bestimmung des endogenen ACTH eingeleitet werden soll oder nicht.

Wichtig ist hier wiederum, dass der Patient zuvor nicht mit Glukokortikoiden behandelt wurde, da es in diesem Fall zu Fehlinterpretationen kommt. Das ACTH-Molekül ist sehr empfindlich gegenüber Degradation, daher müssen bestimmte präanalytische Bedingungen eingehalten werden: Abnahme in vorgekühlte EDTA-Plastikröhrchen auf Eis, sofortiges Zentrifugieren der Probe, danach sofortiges Einfrieren des Plasmas in Plastikröhrchen bei  $-20^\circ\text{C}$  oder tiefer, Proben transport zum Labor auf Trockeneis. Die genauen Bedingungen sollten mit dem Labor abgesprochen werden.

## Cortisol:ACTH-Verhältnis

Bei Hunden mit primärem Hypoadrenokortizismus ist die basale Cortisolkonzentration tief und die Konzentration des endogenen ACTH ist hoch. Es gibt

jedoch bezüglich beider Parameter Überschneidungen mit den Werten von gesunden Hunden und von Hunden mit anderen Erkrankungen. Fast keine Überschneidung kommt vor, wenn man das Cortisol:ACTH Verhältnis berechnet, dieses ist bei Hunden mit einem primären Hypoadrenokortizismus signifikant tiefer als bei gesunden Hunden oder Hunden mit Erkrankungen, die sich ähnlich wie ein Hypoadrenokortizismus präsentieren (Lathan et al., 2014; Boretti et al., 2015). Die Vorteile des Cortisol:ACTH-Verhältnisses gegenüber dem ACTH-Stimulationstest sind die nur einmalige Blutentnahme und die Unabhängigkeit vom synthetischen ACTH (z.B. bei Liefer Schwierigkeiten). Nachteile sind die verhältnismäßig aufwändige Präanalytik (siehe oben) und der höhere Preis für die Messung des ACTH.

## Aldosteron

Die basale Aldosteronkonzentration überschneidet sich zwischen gesunden Hunden, Hunden mit Hypoadrenokortizismus und Hunden mit anderen Erkrankungen und hat daher keine diagnostische Aussagekraft. Zur Beurteilung der Aldosteronreserve eignet sich die Messung 1 Stunde nach Applikation von ACTH (d.h. im Rahmen des „normalen“ ACTH-Stimulationstests). Die Aldosteronkonzentration ist bei den meisten Hunden mit primärem Hypoadrenokortizismus erniedrigt und liegt oftmals unterhalb der Messgrenze des Assays. Dies gilt für Hunde mit und ohne die typischen Elektrolytveränderungen (Müller et al., 2007; Baumstark et al., 2014). Die Messung bringt daher in der Regel keinen diagnostischen Mehrwert zur Messung der Cortisolkonzentration. Bei Hunden mit sekundärem Hypoadrenokortizismus sollte die Aldosteronkonzentration normal sein, bisher fehlen jedoch entsprechende Untersuchungen.

## Therapie

### Notfalltherapie (Akute „Addison-Krise“)

Eine akute „Addison-Krise“ ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand und erfordert eine sofortige Therapie. Da die Patienten in der Regel eine schwere Hypovolämie haben, ist eine Flüssigkeitstherapie von großer Bedeutung. Bei Verdacht auf einen M. Addison sollte

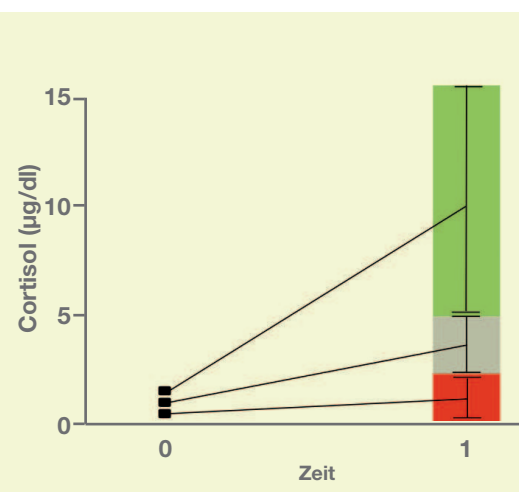


Abb. 6: ACTH-Stimulationstest:

**rotes Feld:** kein Anstieg von Cortisol nach ACTH, vereinbar mit einem Hypoadrenokortizismus; **graues Feld:** geringer Anstieg von Cortisol nach ACTH, vereinbar mit beginnendem Hypoadrenokortizismus, vorherige Glukokortikoidgabe, technische Fehler, in Einzelfällen auch mit einem sekundären Hypoadrenokortizismus;

**grünes Feld:** adäquater Anstieg von Cortisol nach ACTH, normaler Testausfall, d.h. Test spricht gegen Hypoadrenokortizismus.

0 = vor, 1 = 1 Stunde nach ACTH

$\mu\text{g} \times 27.59 = \text{nmol/l}$

eines Hypoadrenokortizismus. Eine post-ACTH Cortisolkonzentration zwischen  $2.1$  und  $5 \mu\text{g/dl}$  ( $56$  -  $138 \text{ nmol/l}$ ) gilt als Graubereich, mögliche Gründe sind ein beginnender Hypoadrenokortizismus, vorherige Glukokortikoidgaben oder technische Fehler (z.B. Verwendung eines ACTH-Präparates über das Verfalldatum hinaus). Auch Hunde mit einem sekundären Hypoadrenokortizismus können im Einzelfall derartige

gleichzeitig mit dem Beginn der Infusion ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden. Nach der Entnahme der Blutprobe eine Stunde nach der ACTH-Administration können dann Glukokortikoide gegeben werden.

### Infusionstherapie

Der Patient sollte einen Venenkatheter erhalten, damit die Infusionstherapie intravenös erfolgen kann. Da 0,9%iges NaCl kein Kalium enthält, gilt sie traditionell als die initiale Infusionslösung der Wahl. In den ersten 1 bis 2 Stunden werden 60–80 ml/kg i.v. appliziert (als Dauertropf oder als Boli zu je 20–30 ml/kg über je 20 Minuten). Sobald der Patient hämodynamisch stabil ist, erfolgt die Berechnung der weiteren Infusionsmenge nach der Formel: Grad der Dehydratation (Bedarf in ml: % Dehydratation als Dezimal x Körpergewicht x 1000) + Erhaltungsbedarf (ca. 50–75 ml/kg/24 Std.) + Ausgleich anhaltender Verluste (Vomitus, Diarrhoe, Polyurie)<sup>2</sup>. Als „Faustregel“ entspricht diese Menge etwa dem 1,5- bis 2-Fachen des Erhaltungsbedarfs.

Bei einer zu schnellen Korrektur der Hyponatriämie kann es zu einer osmotischen Demyelinisierung im Gehirn kommen (O'Brien et al., 1994). Diese Komplikation ist glücklicherweise selten. Sie kann auftreten, wenn die anfängliche Serum-Natriumkonzentration sehr tief ist (< 125 mmol/l). Die Korrektur des Serum-Natriums sollte daher langsam erfolgen und der Anstieg sollte 10–12 mmol/l pro 24 Stunden nicht überschreiten. Dies erfordert eine häufige Kontrolle der Elektrolyte (alle 2–4 Stunden) und gegebenenfalls den Wechsel von 0,9% NaCl auf eine Infusionslösung mit einem geringeren Natriumgehalt (z.B. Ringer-Laktat, Plasma Lyte A). Aufgrund der potentiellen Nachteile von 0,9% NaCl (zu rascher Anstieg des Natriumspiegels, Verstärkung der metabolischen Azidose) werden auch Ringer-Laktat oder Plasma Lyte A als initiale Infusionslösungen verwendet. Diese Lösungen enthalten jedoch Kalium und sollen daher bei Patienten mit ausgeprägter Hyperkaliämie erst dann eingesetzt werden, wenn die Kaliumkonzentration im Blut deutlich abgefallen ist.

### Behandlung einer Hyperkaliämie

Die Kaliumkonzentration fällt in der Regel allein durch die Infusionstherapie ab und weitere spezifische Maßnahmen sind nur extrem selten erforderlich. Falls die initiale Kaliumkonzentration sehr hoch ist, kann der Abfall durch die Gabe von 5–10 ml/kg 10%ige Glukose i.v. beschleunigt werden. Durch Glukosegabe kommt es zur Ausschüttung von Insulin, welches die Kaliumaufnahme in die Zelle fördert. Der Wirkungseintritt ist etwa innerhalb von 1 Stunde zu erwarten. Die Glukoseadministration ist auch sinnvoll bei den Patienten, die eine Hypoglykämie aufweisen. Ein rascherer Wirkungseintritt wird erzielt, wenn gleichzeitig zur Glukose Insulin gegeben wird. Dies birgt jedoch die Gefahr einer Hypoglykämie und sollte nur unter strenger Überwachung der Blutglukose erfolgen. Gegeben werden können 0,2 Einheiten/kg KGW kurz-wirksames Insulin zusammen mit 1–2 Gramm Glukose pro Einheit Insulin intravenös (10%-ige Glukose enthält 0,1 Gramm Glukose pro ml). Die kaliumsenkende Wirkung tritt sehr schnell ein, hält jedoch nur 15 bis 30 Minuten an. Bei drohendem Herzstillstand kann die Wirkung des Kaliums durch die Applikation von 0,5 ml/kg 10%igem Kalziumglukonat i.v. (gegeben über 10 bis 15 Minuten) antagonisiert werden. Es kommt hierbei nicht zu einem Abfall der Kalziumkonzentration. Der Wirkungseintritt erfolgt nach wenigen Minuten. Die Wirkungsdauer ist kurz und beträgt weniger als 1 Stunde (Scott-Moncrieff, 2015).

### Glukokortikoide

Die Gabe von Glukokortikoiden sollte bei hohem Verdacht auf einen M. Addison unmittelbar nach Abschluss des ACTH-Stimulationstests erfolgen. In unserer Klinik setzen wir Prednisolon (als Methylprednisolon) in einer initialen Dosierung von 2 mg/kg i.v. ein. Danach erhält der Patient 1 mg/kg Prednisolon alle 6 Stunden i.v., nach 24 Stunden wird die Dosis auf 0,5 mg/kg 2x täglich i.v. reduziert. Diese wird beibehalten, bis der Patient stabil ist und die Glukokortikoide peroral gegeben werden können. Falls der Patient zu Beginn sehr instabil ist und eine Glukokortikoidgabe vor

dem ACTH-Stimulationstest zwingend nötig erscheint, kann einmalig Dexamethason in einer Dosis von 0,5–1,0 mg/kg i.v. gegeben werden. Dexamethason führt im Unterschied zu den anderen Glukokortikoiden nicht zu einer Kreuzreaktion im Cortisolassay. Es kommt auch bei einer nur einmaligen Gabe zu einer gewissen Suppression der HT-HP-NNR-Achse, meistens kann diese jedoch vom vollständig fehlenden Cortisolanstieg beim M. Addison unterschieden werden. Die Durchführung des ACTH-Stimulationstests ohne vorherige Dexamethasongabe ist zu bevorzugen.

### Mineralokortikoide

Die Infusionstherapie und die Gabe von Glukokortikoiden sind so gut wie immer ausreichend, um den Patienten zu stabilisieren. Es muss zudem bedacht werden, dass bei Hunden mit einer ausgeprägten Hyponatriämie die sofortige Mineralokortikoidgabe zu einer osmotischen Demyelinisierung führen kann (s.o. unter Infusionstherapie) und daher vermieden werden sollte. Mit Fludrocortison oder DOCP sollte begonnen werden, sobald der Hund zu fressen beginnt (i.d.R. nach 1 bis 3 Tagen).

### Weitere Behandlungen

Die metabolische Azidose reguliert sich in der Regel durch die oben angeführten Maßnahmen, vor allem durch die Infusionstherapie. Im Fall von schwerer Anämie aufgrund von gastrointestinalem Blutverlust können Bluttransfusionen, die Gabe von Schleimhautprotektiva und Antibiotika notwendig sein.

### Verlauf

Die meisten Hunde erholen sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen und beginnen zu fressen. Bei einigen Hunden dauert die Erholung länger. Dies sind vor allem solche mit schweren gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen. Sehr selten kommt es zu potentiell tödlichen Komplikationen wie disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC), Sepsis aufgrund von bakterieller Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt, Aspirationspneumonie aufgrund von Motilitätsstörungen des Ösophagus und Lungenblutungen (Scott-Moncrieff, 2015).

<sup>2</sup> Beispiel: ein 10 kg schwerer Hund ist 10% dehydriert. Berechnung:  $0,1 \times 10 \times 1000 = 1000$  ml Infusionslösung zum Ausgleich der Dehydration. Dazu kommt der Erhaltungsbedarf und der Ausgleich von anhaltenden Verlusten.



## Langzeittherapie (Erhaltungstherapie)

Sobald der Zustand stabil ist, die Tiere nicht mehr erbrechen und Futter aufnehmen, kann auf die Erhaltungstherapie übergegangen werden. Bei Tieren, die von vornherein in einem guten Zustand sind, d.h. nicht in einer Addison-Krise eingeliefert werden, wird direkt mit der Langzeit-/Erhaltungstherapie begonnen.

Tiere mit einem „typischen“ M. Addison (d.h. Patienten mit den typischen Elektrolytveränderungen) benötigen lebenslanglich Mineralokortikoide und Glukokortikoide. Es gibt zwei Therapieoptionen, die sich hauptsächlich in Bezug auf die Art der Supplementation der Mineralokortikoide unterscheiden. Entweder wird diese mit der täglichen oralen Gabe von Fludrocortison (Astonin H, Florinef) oder mit der etwa 1-mal monatlichen DOCP-Injektion (Percorten-V, Zycortal) durchgeführt. Das Ziel beider Protokolle ist es, dass die Elektrolyte (Natrium und Kalium) im Normalbereich gehalten werden, die Tiere ein stabiles Gewicht und ein gutes Allgemeinbefinden haben. Die beiden Protokolle werden im Folgenden separat besprochen.

### „Fludrocortison-Protokoll“

#### Fludrocortison

Fludrocortison ist ein synthetisches Mineralokortikoid zur oralen Anwendung. Zusätzlich zu seiner starken mineralokortikoiden Wirkung besitzt es auch eine gewisse glukokortikoide Wirkungskomponente. Der klinische Einsatz erfolgt aufgrund seiner mineralokortikoiden Wirkung. Fludrocortison wird in Deutschland in Form des Humanarzneimittels Astonin H (Merck Serono GmbH) eingesetzt, durch einen Lieferengpass stand das Präparat jedoch längere Zeit nicht zur Verfügung. Nach neuesten Informationen ist der Lieferengpass behoben. In anderen Ländern (so z.B. in der Schweiz) ist Astonin H nicht erhältlich und die Mineralokortikoidtherapie wird mit Florinef (Fludrocortisonacetat, Squibb & Sons) durchgeführt, das in Deutschland aber nicht zugelassen ist. Der Einsatz und der Wirkstoff sind gleich, beide Präparate enthalten 0,1 mg/Tablette, bei Astonin ist dies Fludrocortison, bei Florinef Fludrocortisonace-

tat. Der maximale Wirkstoffspiegel wird bei Florinef aufgrund der Veresterung etwas später erreicht, klinisch ist dies wahrscheinlich nicht von Bedeutung. Einen relevanten Unterschied gibt es jedoch: Florinef muss im Unterschied zu Astonin H im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Die Startdosis liegt für beide Präparate zwischen 0,01–0,02 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf 2-mal täglich. An unserer Klinik verwenden wir in der Regel eine Startdosis von 0,015 mg/kg, aufgeteilt auf 2-mal täglich. Die Dosis muss in den folgenden Wochen anhand der Serumkonzentrationen von Natrium und Kalium angepasst werden. Das Ziel ist es, dass die Konzentrationen der beiden Elektrolyte im Normalbereich liegen. Meistens muss die Fludrocortisondosis im Laufe der Zeit (d.h. innerhalb von Wochen bis Monaten) erhöht werden (Kintzer und Peterson, 1997).

#### Glukokortikoide (Prednisolon)

Alle Patienten, die wir mit Fludrocortison behandeln, erhalten zu Beginn der Langzeit-/Erhaltungstherapie zusätzlich Glukokortikoide in Form von Prednisolon. Wir beginnen mit einer Prednisolondosis von 0,5 mg/kg 1-mal täglich und reduzieren diese innerhalb der ersten 2 bis 3 Wochen schrittweise auf etwa 0,1 mg/kg 1-mal täglich. Im Unterschied zur Dosisbeurteilung des Fludrocortisons, welches anhand objektiver Messwerte (d.h. der Elektrolytkonzentration) erfolgt, muss die Beurteilung, ob die Prednisolondosis adäquat ist, anhand klinischer Parameter erfolgen. Erhält der Hund zu wenig Prednisolon, ist er nicht leistungsfähig, frisst schlecht und wird möglicherweise erbrechen. Erhält der Hund zu viel Prednisolon, zeigt er Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Haarverlust, Muskelatrophie (v.a. bei großen Rassen) und damit einhergehend eine reduzierte Leistung. In letzterer Situation sollte die Prednisolondosis reduziert werden (auf etwa 0,05 mg/kg/Tag). Bleiben die Nebenwirkungen bestehen, wird die Prednisolongabe gestoppt. Bei etwa 50% der Hunde, die mit Fludrocortison therapiert werden, zeigt sich mittelfristig (d.h. einige Wochen nach Therapiebeginn), dass sie kein Prednisolon benötigen.

### Kontrolluntersuchung

Die Kontrollen sollten bis zur optimalen Einstellung engmaschig sein. In unserer Klinik erfolgt die erste Kontrolle 1 Woche nach Therapiebeginn und danach mehrmals in jeweils etwa 3- bis 4-wöchigen Abständen. Ist die Einstellung gut, genügen langfristig Kontrollen in Abständen von etwa 6 Monaten.

### Probleme mit dem „Fludrocortison-Protokoll“

Bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz von Hunden mit M. Addison gestaltet sich die Feineinstellung mit dem „Fludrocortison-Protokoll“ schwierig. Hunde reagieren auf das Fludrocortison sehr viel schlechter als Menschen, möglicherweise aufgrund einer schlechteren Resorption. Dies bedeutet, dass zur Normalisierung der Elektrolytkonzentrationen oftmals eine hohe Dosis benötigt wird, oder dass die Elektrolyte (insbesondere die Natriumkonzentration) trotz sehr hoher Dosis abnormal bleiben. Aufgrund der glukokortikoiden Wirkungskomponente erhöht sich bei jeder Erhöhung des Fludrocortisons automatisch der Glukokortikoidanteil, mit entsprechenden Nebenwirkungen. Auch wenn die gleichzeitige Prednisolongabe gestoppt wird, bleiben die Nebenwirkungen oft bestehen. In solchen Fällen erzielt man mit der Umstellung auf DOCP praktisch immer sehr gute Erfolge. In einigen Lehrbüchern wird empfohlen, zum Einsparen von Fludrocortison Kochsalz ins Futter zu geben. Nach eigenen Erfahrungen bringt dies bezüglich Normalisierung der Elektrolyte (d.h. der Natriumkonzentration) jedoch wenig.

### „DOCP-Protokoll“

DOCP (Desoxycorticosteronpivalat) ist ein synthetischer, lang-wirksamer Ester des Deoxycorticosterons, formuliert als mikrokristalline Suspension. Die Wirkung entspricht derjenigen von Aldosteron, d.h. DOCP ist ein potentes Mineralokortikoid ohne relevante Glukokortikoidwirkung (Lynn und Feldman, 1991; Lynn et al., 1993). DOCP ist in den USA und Kanada seit vielen Jahren unter dem Namen Percorten-V (Novartis Animal Health) für die Behandlung der primären Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) des Hundes zugelassen.

Wir importieren das Präparat in die Schweiz seit einer Reihe von Jahren und haben daher einige Erfahrung mit seiner Verwendung. DOCP führt in vielen Fällen zu einer wesentlich besseren Kontrolle der Natrium- und Kaliumkonzentrationen als Fludrocortison. Bei Hunden, deren Elektrolyte sich mit Fludrocortison nicht normalisieren lassen, kommt es mit der Umstellung auf DOCP zu verblüffenden Erfolgen, d.h. zur sofortigen Normalisierung. Auch das Allgemeinbefinden und die Leistungsfähigkeit der meisten Hunde sind mit DOCP sehr viel besser als mit Fludrocortison. Es stellt in unserer Klinik das Mineralokortikoid der Wahl dar. Der Import von Percorten ist nur im Fall des – mittlerweile behobenen – Therapiepotstandes erlaubt. Jedoch wird in Kürze ein praktisch identisches DOCP-Präparat mit dem Namen Zycortal (Dechra) lanciert werden und damit die Therapielücke schließen. Percorten-V/ Zycortal enthalten 24 mg/ml DOCP, das Füllvolumen des Durchstechfläschchens beträgt 4 ml. Die Aufbewahrung erfolgt bei Zimmertemperatur, die Haltbarkeit nach Anbruch wird von den Herstellern mit 120 Tagen angegeben. Zycortal wird subkutan appliziert. Dies ermöglicht es den meisten Besitzern, das Medikament nach der Einstellungsphase selbst zu injizieren. Percorten-V muss laut Packungsbeilage intramuskulär verabreicht werden, die subkutane Administration erzielt zwar die gleiche Wirkung (McCabe et al., 1995), sie stellt jedoch einen „off-label use“ dar. Wir verwenden Percorten-V seit vielen Jahren ausschließlich subkutan, ohne dass es zu lokalen Nebenwirkungen gekommen wäre.

Percorten-V/Zycortal sind Depotpräparate, deren Wirkungsdauer und Dosierung von Hund zu Hund unterschiedlich sind. Die optimale Dosis und das optimale Injektionsintervall müssen durch Kontrolluntersuchungen herausgefunden werden (s. unten). Es ist wichtig zu beachten, dass Hunde, die mit DOCP behandelt werden, immer auch Glukokortikoide benötigen (s. unten).

## Häufig gestellte Fragen zur Therapie mit

**Frage:** Ändert sich der Bedarf an DOCP und Prednisolon im Verlauf immer wieder und wie häufig muss langfristig kontrolliert werden?

**Antwort:** Der Bedarf bleibt nach der Einstellungsphase meist recht stabil. Anpassungen können jedoch immer einmal notwendig sein, z.B. wenn sich das Körpergewicht ändert. Wir empfehlen mindestens 2-mal pro Jahr eine Kontrolluntersuchung durchzuführen, am besten am Tag der DOCP-Injektion.

**Frage:** Was zeigt der Hund, wenn das DOCP unterdosiert, was wenn es überdosiert ist?

**Antwort:** Bei einer Unterdosierung zeigen sich die Symptome eines M. Addison, meist in abgeschwächter Form (vor allem Müdigkeit, Leistungsschwäche, Anorexie). Bei einer Überdosierung werden vor allem Polyurie und Polydipsie gesehen, auch Leistungsschwäche ist möglich (vor allem wenn eine Hypokaliämie vorliegt).

**Frage:** Sollte die Therapiekontrolle einen ACTH-Stimulationstest umfassen?

**Antwort:** Nein, das ist sinnlos. Der ACTH-Stimulationstest dient der Diagnosestellung. Ein ACTH-Stimulationstest unter Therapie bringt keine weiteren Informationen, da die körpereigene Cortisolsynthese auch unter Therapie tief bleibt. Das Resultat kann irreführend sein, da aufgrund von Kreuzreaktionen die Cortisolkonzentration in der Blutprobe falsch erhöht sein kann.

**Frage:** Können die Besitzer das DOCP selbst spritzen?

**Antwort:** Ja, die Injektion erfolgt subkutan und kann vom Besitzer durchgeführt werden. Meistens machen wir die Injektionen während der Einstellungsphase (ca. die ersten 3 Monate) in der Klinik, danach übergeben wir an die Besitzer.

**Frage:** Muss bei der Therapie mit DOCP zusätzlich ein Glukokortikoid gegeben werden?

**Antwort:** DOCP hat fast ausschließlich mineralokortikoide Wirkung, daher muss zusätzlich ein Glukokortikoid gegeben werden (lebenslanglich).

**Frage:** Welches Glukokortikoid sollte verwendet werden und in welcher Dosierung?

**Antwort:** Wir verwenden Prednisolon in Tablettenform 1-mal täglich. Länger wirksame Präparate wie z.B. Dexamethason oder Depotpräparate sind viel schlechter steuerbar und sind ungeeignet. Bei einem stabilen Patienten (d.h. nach Überwinden einer Addison-Krise) beginnen wir mit einer Prednisolondosis von 0,5 mg/kg 1-mal täglich und reduzieren innerhalb der ersten 2 bis 3 Wochen schrittweise auf 0,1 mg/kg 1-mal täglich. Bei vielen Hunden kann die Dosis sogar noch weiter reduziert werden. Bei der Mehrheit der Hunde, die mit DOCP behandelt werden, liegt der Bedarf an Prednisolon zwischen 0,05–0,1 mg/kg 1-mal täglich.

**Frage:** Wie weiß ich, dass die Prednisolon-Dosis richtig ist?

**Antwort:** Leider gibt es keinen objektiven Laborwert, sondern die Beurteilung muss anhand der Klinik erfolgen. Dies erfordert eine gute Beobachtung des Hundes durch den Besitzer/die Besitzerin und eine enge Zusammenarbeit mit dem Tierarzt/der Tierärztin. Wenn die Prednisolondosis zu niedrig ist, frisst der Hund schlecht, ist nicht leistungsfähig und erbricht unter Umständen. Ist die Dosis zu hoch, hat er Symptome eines iatrogenen Hyperkortisolismus (Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Haarverlust, Muskelatrophie). Die Feineinstellung mit Prednisolon erfordert Geduld und die Bereitschaft, die Prednisolondosis wiederholt anzupassen.

**Frage:** Was muss bei Stress beachtet werden?

## DOCP\*

**Antwort:** Bei Stress erhöht sich der Bedarf an Prednisolon kurzfristig um das 2- bis 20-Fache, der Bedarf an Mineralokortikoiden bleibt jedoch gleich. Der Besitzer/die Besitzerin muss im Laufe der Zeit herausfinden, welche Situationen für den Hund Stress bedeuten und wie viel mehr Prednisolon notwendig ist. Auch große Anstrengung kann zu einem höheren Bedarf an Prednisolon führen.

**Frage:** Wann ist es sinnvoll, von Fludrocortison auf DOCP umzustellen?

**Antwort:** Wenn der Hund eine große Menge an Fludrocortison benötigt, um seine Natrium- und Kaliumkonzentration zu normalisieren und aufgrund der glukokortikoiden Wirkungskomponente Nebenwirkungen wie Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Fellverlust, Muskelatrophie und reduzierte Leistungsbereitschaft hat. Im ersten Schritt sollte die Prednisolondosis reduziert werden, bleiben die Nebenwirkungen bestehen, sollte das Prednisolon sistiert werden. Ist auch das erfolglos, ist die Umstellung auf DOCP empfehlenswert. Der Erfolg ist meist verblüffend gut.

**Frage:** Was muss ich bei einem Wechsel von Fludrocortison auf DOCP beachten?

**Antwort:** Da die Wirkung von DOCP sehr schnell eintritt, kann von einem zum anderen Tag umgestellt werden. Ich persönlich baue gerne eine „Sicherheit“ ein und lasse am Tag nach der ersten DOCP-Injektion noch die Hälfte der Fludrocortisondosis geben, dann wird die Fludrocortisongabe gestoppt.

**Frage:** Gibt es bei Katzen auch einen M. Addison?

**Antwort:** Ja, die Erkrankung ist jedoch sehr selten. Auch bei Katzen kann die Erkrankung mit DOCP und Prednisolon behandelt werden.

## Patienten ohne Elektrolytveränderungen („Atypischer“ Hypoadrenokortizismus)

Dabei kann es sich entweder um einen primären oder um einen sekundären Hypoadrenokortizismus handeln. Die Differenzierung erfolgt anhand der Konzentration des endogenen ACTH. In beiden Fällen genügt initial die Gabe von Glukokortikoiden (Prednisolon). Hunde mit der sekundären Form werden auch langfristig keine Elektrolytveränderungen entwickeln und daher auch im weiteren Verlauf keine Mineralokortikoide benötigen. Bei Hunden mit der primären Form kann die Erkrankung jedoch progredient sein, meist ist dies innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung der Fall. Es kommt zur Hyperkaliämie und/oder Hyponatriämie und die zusätzliche Gabe von Mineralokortikoiden wird erforderlich. Daher ist es sehr wichtig, solche Hunde engmaschig zu kontrollieren. Wenn die Form des Hypoadrenokortizismus mangels Messung des endogenen ACTH nicht bekannt ist, sollte aufgrund des sehr viel häufigeren Vorkommens davon ausgegangen werden, dass es sich um einen primären Hypoadrenokortizismus handelt. Entsprechend häufig sollte kontrolliert werden.

## Prognose

Die Prognose ist günstig. Gut eingestellte Tiere können über viele Jahre eine gute Lebensqualität haben. Auch sportliche Aktivitäten sind wieder möglich, oftmals im früher gewohnten Umfang.

## Literatur:

- Adissu HA, Hamel-Jolette A, Foster RA (2010):** Lymphocytic adenohipophysitis and adrenalitis in a dog with adrenal and thyroid atrophy. *Vet Pathol* 47: 1082-1085.
- Bartges JW, Nielson DL (1992):** Reversible megaesophagus associated with atypical primary hypoadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 201: 889-891.
- Bates JA, Shott S, Schall WD (2013):** Lower initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism. *Aust Vet J* 91(3): 77-82.
- Baumstark ME, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C, Wenger M, Boretti FS, Reusch CE (2014):** Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 28: 154-159.
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC (2013):** Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med* 27: 1292-1304.
- Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS (2015):** Evaluation of the Cortisol-to-ACTH ratio in dogs with hypoadrenocorticism, dogs with diseases mimicking hypoadrenocorticism and in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 29(5): 1335-1341.
- Bovens C, Tennant K, Reeve J, Murphy KF (2014):** Basal serum cortisol concentration as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 28:1541-1545.
- DiBartola SP, Johnson SE, Davenport DJ, Prueter JC, Chew DJ, Sherding RG (1985):** Clinicopathologic findings resembling hypoadrenocorticism in dogs with primary gastrointestinal disease. *J Am Vet Med Assoc* 187: 60-63.
- DiBartola SP, Autran de Moraes H (2012):** Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia. In: Di Bartola SP (Hrsg.), *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. Elsevier, St. Louis, Missouri, 92-119.
- Famula TR, Belanger JM, Oberbauer AM (2003):** Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *J Small Anim Pract* 44: 8-12.
- Frank CB, Valentin SY, Scott-Moncrieff JCR, Miller MA (2013):** Correlation of inflammation with adrenocortical atrophy in canine adrenalitis. *J Comp Path* 149: 268-279.



- Graves TK, Schall WD, Refsal K, Nachreiner RF (1994):** Basal and ACTH-stimulated plasma aldosterone concentrations are normal or increased in dogs with trichuriasis-associated pseudohypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 8: 287-289.
- Hadlow WJ (1953):** Adrenal cortical atrophy in the dog report of three cases. *Am J Pathol* 29: 353-361.
- Hanson JM, Tengvall K, Bonnett BN, Hedhammar A (2016):** Naturally occurring adrenocortical insufficiency – an epidemiological study based on a Swedish-insured dog population of 525,028 dogs. *J Vet Intern Med* 30(1):76-84.
- Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, Bannasch DL (2007):** Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc* 231: 407-412.
- Hughes AM, Jokinen P, Bannasch DL, Lohi H, Oberbauer AM (2010):** Association of a dog leukocyte antigen class II haplotype with hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Tissue Antigens* 75: 684-690.
- Kintzer PP, Peterson ME (1997):** Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 11(2):43-49.
- Kooistra HS, Rijnberk A, van den Ingh TSGAM (1995):** Polyglandular deficiency syndrome in a boxer dog: thyroid hormone and glucocorticoid deficiency. *Vet Quart* 17: 59-63.
- Kook PH, Grest P, Raute-Kreinsen U, Leo C, Reusch CE (2010):** Addison's disease due to bilateral adrenal malignancy in a dog. *J Small Anim Pract* 51: 333-336.
- Korth R, Wenger M, Grest P, Glaes T, Reusch C (2008):** Hypoadrenokortizismus infolge einer bilateralen abszedierenden Nebennierenrindenentzündung bei einem Rottweiler. *Kleintierprax* 53: 479-483.
- Labelle P, De Cock HE (2005):** Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals. *Vet Pathol* 42: 52-58.
- Langlais-Burgess L, Lumsden JH (1995):** Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 31: 307-311.
- Lathan P, Scott-Moncrieff JC, Wills RW (2014):** Use of the cortisol-to-ACTH ratio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 28: 1546-1550.
- Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, Friedenthal A, Correa MT, Bissett SA, Moses LS, Papich MG, Birkenheuer AJ (2007):** Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *J Am Vet Med Assoc* 231: 413-416.
- Lifton SJ, King LG, Zerbe CA (1996):** Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 209: 2076-2081.
- Lynn R, Feldman EC (1991):** Treatment of hypoadrenocorticism with microcrystalline desoxycorticosterone pivalate. *Br Vet J* 147(5): 478-483.
- Lynn R, Feldman EC, Nelson RW (1993):** Efficacy of microcrystalline desoxycorticosterone pivalate for treatment of hypoadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 202(3): 392-396.
- McCabe MD, Feldman EC, Lynn RC, Kass PH (1995):** Subcutaneous administration of desoxycorticosterone pivalate for the treatment of canine hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 31(2):151-155.
- Meyer DJ (1982):** Prolonged liver test abnormalities and adrenocortical suppression in a dog following a single intramuscular glucocorticoid dose. *J Am Anim Hosp Assoc* 18: 725.
- Müller C, Boretti FS, Wenger M, Sieber-Ruckstuhl N, Reusch CE (2007):** Untersuchung der Aldosteronkonzentration vor und nach ACTH-Applikation bei 44 Hunden mit Hypoadrenokortizismus. *Kleintierprax* 52: 216-224.
- Nielsen L, Bell R, Zoia A, Mellor DJ, Neiger R, Ramsey I (2008):** Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. *Vet Rec* 162: 431-435.
- Oberbauer AM, Benemann KS, Belanger JM, Wagner DR, Ward JH, Famula TR (2002):** Inheritance of hypoadrenocorticism in Bearded Collies. *Am J Vet Res* 63: 643-647.
- Oberbauer AM, Bell JS, Belanger JM, Famula TR (2006):** Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. *BMC Vet Res* 2: 15-21.
- O'Brien DP, Kroll RA, Johnson GC, Covert SJ, Nelson MJ (1994):** Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs. *J Vet Intern Med* 8: 40-48.
- Rakich PM, Lorenz MD (1984):** Clinical signs and laboratory abnormalities in 23 dogs with spontaneous hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 20: 647-649.
- Reusch CE (2000):** Hypoadrenocorticism. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Hrsg.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed., Saunders, St. Louis, 1488-1499.
- Reusch CE (2012):** Erkrankungen endokriner Drüsen. In: Suter PF, Kohn B, Schwarz G (Hrsg.), *Praktikum der Hundeklinik*. Enke Verlag, Stuttgart, 888-922.
- Reusch CE (2015):** Primärer Hypoadrenokortizismus beim Hund (M. Addison), *Kleintierpraxis* 60 (9): 480-501.
- Rogers W, Straus J, Chew D (1981):** Atypical hypoadrenocorticism in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 179: 155-158.
- Roth L, Tyler RD (1999):** Evaluation of low sodium: potassium ratios in dogs. *J Vet Diagn Invest* 11: 60-64.
- Ruckstuhl N, Hoerauf A, Tomsa K, Reusch CE (2002):** Pseudohypoadrenokortizismus bei zwei Siberian Huskies mit gastrointestinalen Parasitosen. *Schweiz Arch Tierheilk* 144: 75-81.
- Saito M, Olby NJ, Obledo L, Gookin JL (2002):** Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 38: 437-443.
- Schaer M, Chen CC (1983):** A clinical survey of 48 dogs with adrenocortical hypofunction. *J Am Anim Hosp Assoc* 19: 443-452.
- Scott-Moncrieff JC (2015):** Hypoadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN (Hrsg.), *Canine & Feline Endocrinology*. Elsevier, St. Louis, Missouri, 485-520.
- Smallwood LJ, Barsanti JA (1995):** Hypoadrenocorticism in a family of Leonbergers. *J Am Anim Hosp Assoc* 31: 301-305.
- Stengel C, Gundersen H, Neiger R (2007):** Ursachen für ein erniedrigtes Na:K-Verhältnis: 50 Hunde. *Kleintierprax* 52: 76-83.
- Syme HM, Scott-Moncrieff JC (1998):** Chronic hypoglycaemia in a hunting dog due to secondary hypoadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 39: 348-351.
- Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD (2007):** Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 230: 1190-1194.
- Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE (2010):** Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Vet Rec* 167: 207-210.

**Whitley NT (1995):** Megaoesophagus and glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in a dog. J Small Anim Pract 36: 132-135.

**Willard MD, Schall WD, McCaw DE, Nachreiner RF (1982):** Canine hypoadrenocorticism: report of 37 cases and review of 39 previously reported cases. J Am Vet Med Assoc 180: 59-62.

**Zeugswetter FK, Schwendenwein I (2014):** Diagnostic efficacy of the leukogram and the chemiluminometric ACTH measurement to diagnose canine hypoadrenocorticism. Tierärztl Prax Kleintiere 4: 223-230.

**Anschrift der Verfasserin:**

Prof. Dr. Claudia Reusch, Dipl ECVIM-CA  
Direktorin, Klinik für Kleintiermedizin  
Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich  
Winterthurerstrasse 260  
8057 Zürich  
Schweiz

**\*Die Antworten der Verfasserin beziehen sich auf ihre Erfahrungen mit dem DOCP-Präparat Percorten-V.**



Albrecht GmbH – ein Unternehmen der Dechra Veterinary Products  
88323 Aulendorf · [www.dechra.de](http://www.dechra.de)

Dechra Veterinary Products GmbH · A-6850 Dornbirn · [www.dechra.at](http://www.dechra.at)

